

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PRISCILA ABIGAIL N. DE M. SANTOS
SARA RAQUEL A. ANDRADE

**PRESCRIÇÃO E USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E/OU NÃO
LICENCIADOS EM CRIANÇAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

São Cristóvão (SE)
2018

PRISCILA ABIGAIL N. DE M. SANTOS
SARA RAQUEL A. ANDRADE

**PRESCRIÇÃO E USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E/OU NÃO
LICENCIADOS EM CRIANÇAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial
para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof. Dr. Wellington Barros da Silva.
Co-orientador: Prof. MSc. Paulo Henrique S. Andrade

São Cristóvão (SE)
2018

PRISCILA ABIGAIL NASCIMENTO DE MORAES SANTOS

SARA RAQUEL ALMEIDA ANDRADE

**PRESCRIÇÃO E USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E/OU NÃO
LICENCIADOS EM CRIANÇAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe – UFS,
como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia**

COMISSÃO JULGADORA:

**Prof. MSc. Elisdete Maria Santos de Jesus.
Universidade Federal de Sergipe**

**Farm. Esp. Simony da Mota Soares
Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe**

**Profº Dr. Wellington Barros da Silva
Universidade Federal de Sergipe - UFS
Professor Orientador – Presidente da Banca Examinadora**

SÃO CRISTÓVÃO, treze de março de dois mil e dezoito

**PRESCRIÇÃO E USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E/OU NÃO
LICENCIADOS EM CRIANÇAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Título Curto: Medicamentos *off-label* em crianças na atenção primária

Autores:

Priscila Abigail Nascimento de Moraes Santos¹, Sara Raquel Almeida Andrade¹, Paulo Henrique Santos Andrade¹, Wellington Barros da Silva¹.

Afiliação:

¹Universidade Federal de Sergipe

Instituição em que a pesquisa foi conduzida:

Universidade Federal de Sergipe

Endereço do autor correspondente:

Priscila Abigail Nascimento de Moraes Santos, Avenida Marechal Rondon, s/n - Rosa Elze, São Cristóvão - SE, 49100-000, Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Farmácia, Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Assistência Farmacêutica (NUPPNAF).
[+55 (79) 98172-9421; panmsantos@hotmail.com].

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não há conflito de interesses.

RESUMO

O presente estudo tem por objetivo avaliar a prescrição e o uso de medicamentos *off-label* e/ou não licenciados em crianças na atenção primária à saúde. Trata-se de uma revisão sistemática baseada no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Os estudos foram extraídos das bases de dados: LILACS, PubMed/MEDLINE, Scopus entre Abril e Novembro de 2017. A avaliação dos títulos, resumos e artigos na íntegra foram realizados por duas revisoras de forma independente, e as divergências foram reanalisadas por intermédio de um terceiro revisor. Seis estudos atenderam aos critérios de inclusão. A incidência de medicamentos *off-label* prescritos variou de 29,5% a 51,7% em relação ao número total de medicamentos prescritos. Já a prevalência de medicamentos *off-label* prescritos variou de 31,7% a 93,5% em relação ao número total de medicamentos prescritos. Sobre os fatores que influenciaram a incidência, foi observada uma proporção maior de prescrição *off-label* relacionado à indicação da idade. Por outro lado, houve uma proporção significativamente maior de prescrição *off-label* relacionada a dose também. Sobre os medicamentos não licenciados houve uma pequena variação nos valores de incidência entre 2,4% e 3,9%, relativo ao número total de prescrições, ou entre 2,4% e 10,0%, relativo ao tamanho da amostra. Sendo assim, é nítido que a prescrição de medicamentos *off-label* e/ou não licenciados é recorrente na população pediátrica da atenção primária em vários países, fazendo-se necessária melhores informações sobre estes medicamentos por parte dos órgãos reguladores e das indústrias farmacêuticas, com intuito de garantir o uso racional pediátrico.

Palavras-chave: Crianças. Uso off-label. Atenção primária à saúde.

ABSTRACT

The present study aims to evaluate off-label and/or unlicensed prescription of medicines in children in primary health care. This systematic review was based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). The studies were extracted from the databases: LILACS, PubMed / MEDLINE, Scopus between April and November, 2017. The evaluation of the titles, abstracts and two reviewers performed complete articles independently, and the divergences were re-examined through a third reviewer. Six studies met the inclusion criteria. The observed incidence of off-label prescription medicines varied from 29.5% to 51.7% in relation to the total number of drugs prescribed. The prevalence of off-label medicines ranged from 31.7% to 93.5% in relation to the total number of drugs prescribed. Regarding the factors that influenced the incidence, indicated a higher proportion of off-label prescription related to age indication. On the other hand, there was a significantly higher proportion of off-label prescriptions related dose as well. For unlicensed medicines, there was a small variation in incidence between 2.4% and 3.9%, relative to the total number of prescriptions, or between 2.4% and 10.0%, relative to the sample size. Thus, it is clear that the prescription of off-label and / or unlicensed medicines occurs in the pediatric population of primary care in the worldwide, making it necessary to have better information on these medicines by the regulatory agencies and the pharmaceutical industries for rational pediatric use.

Keywords: Child. Use off-label. Primary Health Care.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 - Diagrama de fluxo de seleção dos estudos..... | 15 |
| FIGURA 2 - Incidência de paciente em uso de medicamento <i>off-label</i> | 21 |
| FIGURA 3 - Prevalência de paciente em uso de medicamento <i>off-label</i> | 22 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1 - Critérios de elegibilidade..... | 12 |
| TABELA 2 - Resultados quanto ao uso <i>off-label</i> e não licenciado..... | 16 |
| TABELA 3 - Classificação dos medicamentos prescritos <i>off-label</i> | 20 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| DeCS | Descritores em Ciência da Saúde |
| FDA | Food and Drug Administration |
| IC | Intervalo de Confiança |
| LILACS | <i>Literatura latinoamericana en ciencias de la salud</i> |
| MeSH | <i>Medical Subject Headings</i> |
| NSA | Não se Aplica |
| NL | Não Licenciado |
| OL | <i>Off-label</i> |
| OR | Odds Ratio |
| PANMS | Priscila Abigail Nascimento de Moraes Santos |
| PHSA | Paulo Henrique Santos Andrade |
| PRISMA | <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> |
| RR | Risco Relativo |
| SD | Sem Descrição |
| SmPC | <i>Summary of Product Characteristics</i> |
| SRAA | Sara Raquel Almeida Andrade |
| WHO-ATC | <i>Anatomical Therapeutic Chemical of the World Health Organization</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 METODOLOGIA..... | 12 |
| 2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE | 12 |
| 2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA | 13 |
| 2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 13 |
| 2.4 COLETA DE DADOS | 14 |
| 2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 14 |
| 2.5.1 CÁLCULO DE INCIDÊNCIA DE USO OFF-LABEL OU DE MEDICAMENTO NÃO LICENCIADO | 14 |
| 2.5.2 CÁLCULO DE PREVALÊNCIA DE USO OFF-LABEL OU DE MEDICAMENTOS NÃO LICENCIADOS..... | 14 |
| 2.5.3 GRÁFICO DE FOREST ADAPTADO..... | 14 |
| 3 RESULTADOS | 15 |
| 3.1 RESUMO QUALITATIVO..... | 18 |
| 3.1.1 ESTUDOS INCLUÍDOS..... | 18 |
| 3.1.2 ÓRGÃO REGULADOR DE REFERÊNCIA CONCEITUAL | 18 |
| 3.1.3 DESENHO DO ESTUDO | 19 |
| 3.1.4 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS | 19 |
| 3.2 RESUMO QUANTITATIVO | 20 |
| 3.2.1 INCIDÊNCIA DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL | 22 |
| 3.2.2 PREVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL..... | 22 |
| 3.2.3 FATORES QUE INFLUENCIARAM A PRESCRIÇÃO OFF-LABEL | 23 |
| 3.2.4 INCIDÊNCIA DE MEDICAMENTOS NÃO LICENCIADOS | 25 |
| 3.2.5 PREVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NÃO LICENCIADOS | 25 |
| 3.2.6 FATORES QUE INFLUENCIARAM A PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO LICENCIADOS PARA CRIANÇA | 25 |
| 4 DISCUSSÃO | 25 |
| 4.1 LIMITAÇÕES | 30 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 30 |
| REFERÊNCIAS..... | 32 |
| APÊNDICE: MATERIAIS SUPLEMENTARES..... | 36 |

1 INTRODUÇÃO

A prescrição de medicamentos *off-label* e/ou não licenciados em crianças é uma realidade incontestável¹⁻³. A prescrição *off-label* é “a prescrição de um medicamento registrado para o uso que não está incluído na informação do produto”¹. Em outras palavras, o uso *off-label* é definido como “o uso de um agente farmacêutico para uma indicação ou faixa etária não aprovada, ou utilizado em diferentes doses, duração ou via de administração”⁴.

No que se refere a prescrição não licenciada é a prescrição cujo medicamento não detém registro na agência de vigilância, ou aqueles que são prescritos em desacordo com o SmPC¹⁰⁻¹¹. Sendo assim, pode-se entender o uso não licenciado, como uso de medicamento que ainda não possui aprovação ou registro para determinado uso junto ao órgão regulador.

O uso de medicamentos *off-label* e/ou não licenciados não é proibido¹. A ausência de informações em bula, que configura o uso *off-label*, sugere que a evidência exigida por lei, para permitir a inclusão das informações na bula, não foi aprovada pelos órgãos de regulação do país, por serem insuficientes ou não terem sido submetidas. Todavia, isso não implica necessariamente que o uso do medicamento nestas condições seja inadequado, uma vez que a tomada de decisão orientada por evidências pode gerar benefícios ao paciente⁵.

Na prática clínica em pediatria, a ausência de ensaios clínicos nesta faixa etária resulta em um número considerável de prescrições contendo medicamentos *off-label* e não licenciados¹. Todavia, mesmo evidenciada, esta conduta não garante a segurança do paciente ou a eficácia do tratamento. Estudos apontam para um risco maior de reação adversa⁶⁻⁸. Entretanto, foi constatado também, baixo ou nenhum risco de reação adversa quando em comparação ao uso de medicamentos licenciados ou aos benefícios desta prescrição^{6,8,9}.

Apesar deste dilema, a maioria dos medicamentos são lançados no mercado sem a licença para a prescrição em crianças, com informações farmacológicas incompletas e formas farmacêuticas inadequadas. Logo, pressupõe-se que a prescrição de medicamentos *off-label*

pode desencadear sérios problemas à saúde da criança em quaisquer níveis de atenção à saúde, sendo ele: primário, unidade básica de saúde; secundário, ambulatorial; ou terciário, hospitalar.

Devido ao crescente número de prescrições *off-label* e/ou não licenciados, ao perfil preventivo da atenção primária à saúde e a escassez de revisões sistemática sobre o tema em crianças neste nível de atenção à saúde, o presente estudo, tem por objetivo avaliar a prescrição e o uso de medicamentos *off-label* e/ou não licenciados em crianças na atenção primária à saúde.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática realizada entre 18 de abril e 13 de novembro de 2017, cuja escrita baseou-se no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), na tentativa de responder à seguinte pergunta: “qual o panorama das pesquisas científicas referentes à prescrição e o uso de medicamentos *off-label* e/ou não licenciados em crianças na atenção primária?”.

2.1 Critérios de elegibilidade

A seleção dos estudos seguiu os critérios de elegibilidade descritos na tabela 1.

Tabela 1. Critérios de elegibilidade

| Estudos Incluídos | Critérios | Razões |
|--------------------------|--|---|
| População | Crianças com faixa etária entre 0-18 anos | Escassez de estudos de revisão sistemática sobre o tema em crianças a nível primário de atenção à saúde |
| Exposição | Prescrição e uso de medicamentos <i>off-label</i> e/ou não licenciados | |
| Local de estudo | Atenção primária | |
| Outros Critérios | Estudos em inglês, espanhol e português com resumo disponível. | NSA |
| Estudos Excluídos | Critérios | Razões |
| | Literatura cinzenta | NSA |
| | Revisões sistemáticas | NSA |
| | Estudos sobre uma doença específica, classes medicamentosas e/ou medicamentos específicos Opiniões de especialistas | Abordagem generalizada sobre o tema. Redução de vieses |

NSA: não se aplica.

2.2 Estratégia de busca

Os estudos foram extraídos das bases de dados: LILACS (*Literatura latinoamericana en ciencias de la salud*), PubMed/MEDLINE, Scopus. Como descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) foram utilizadas as palavras: “*Primary Health Care*”, “*Off-Label Use*” e “*Child*” juntamente com seus termos de entrada. Para o LILACS e Scopus foram acrescentadas a essas palavras os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português e espanhol com seus sucessivos sinônimos (Tabela Suplementar 1).

2.3 Seleção dos estudos

A avaliação dos títulos foi realizada por duas revisoras (PANMS, SRAA) de forma independente que após esta avaliação selecionaram os estudos, através da leitura de resumos e artigos na íntegra. Durante cada etapa da avaliação, foram selecionados os artigos conforme os critérios de elegibilidade, e estes foram incorporados em uma planilha Microsoft Excel 2010 (*Microsoft Corporation*). Os artigos em que houveram divergências durante a avaliação de títulos e resumos foram selecionados para a etapa seguinte. As divergências entre as revisoras na etapa de avaliação do artigo na íntegra foram analisadas por intermédio de um terceiro

revisor (PHSA). Além destas etapas, o terceiro revisor reavaliou todas as etapas de seleção para poder identificar estudos relativos ao tema, que por ventura não tivessem sido incluídos nas etapas anteriores.

2.4 Coleta de dados

Os registros foram exportados para o programa Mendeley 1.16.3[®] (Mendeley Ltd.) e posteriormente para o Microsoft Excel 2010 (*Microsoft Corporation*). A extração dos dados foi realizada por duas revisoras (PANMS, SRAA). Foram coletados dos estudos os títulos, autor, ano, periódico, país, desenho de estudo, período de estudo, tamanho da população, total de pacientes incluídos, faixa etária, definição dos termos *off-label* e não licenciados, órgão regulador do licenciamento, sistema de classificação de medicamento utilizado, tipo de coleta de dados, total de medicamentos prescritos, total de prescrições, total de medicamentos prescritos *off-label* e não licenciados, incidência ou prevalência da prescrição *off-label* e não licenciada, total de medicamentos prescritos com dose (dose baixa ou alta), via de administração, indicação para a idade, frequência, duração de tratamento, formulação ou indicação de tratamento *off-label*. Assim como os resultados estatísticos que demonstraram significância.

2.5 Análise estatística

2.5.1 Cálculo de incidência de uso *off-label* ou de medicamento não licenciado

Alguns dos estudos incluídos não apresentaram o cálculo de incidência para o uso *off-label* ou de medicamento não licenciado. Portanto, esses valores foram calculados na presente revisão, a partir dos valores apresentados no estudo. No numerador foi utilizado o número de crianças em uso *off-label* ou não licenciados; e no denominador foi utilizado o total de crianças incluídas na amostra.

2.5.2 Cálculo de prevalência do uso *off-label* ou medicamento não licenciado

Para os estudos que não apresentaram o cálculo de prevalência para o uso *off-label* ou não licenciado, os valores foram calculados com base nos artigos originais. No numerador foi utilizado o número de pacientes em uso *off-label* ou não licenciado; e no denominador foi utilizado o total de crianças incluídas na amostra.

2.5.3 Gráfico de Forest adaptado

As incidências foram plotadas no Microsoft Excel® por meio do gráfico similar ao Forest, uma vez que não foi apresentado qualquer medida resumo, devido a heterogeneidade entre os estudos.

3 RESULTADOS

Na presente revisão foram analisados seis artigos científicos¹⁰⁻¹⁵ que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos previamente (Figura 1). As características gerais dos artigos selecionados como desenho do estudo, número de pacientes, total de prescrições e prevalências das prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados estão descritas na Tabela 2 e Tabela Suplementar 2.

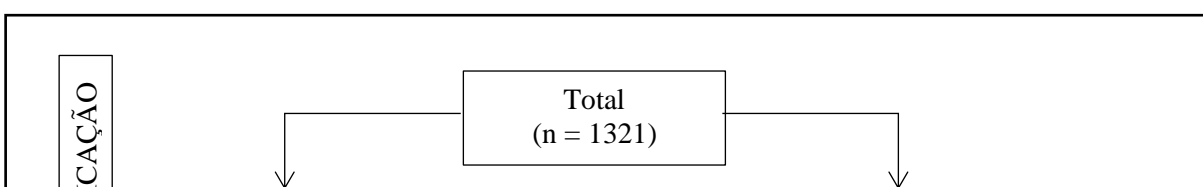


Figura 1. Diagrama de fluxo de seleção dos estudos. Sergipe, Brazil, 2018

Tabela 2. Resultados quanto ao uso off-label e não licenciado descritos nos estudos, subdivididos em estudos retrospectivos e prospectivos.

| Autor (Ano) | Desenho do estudo | População | Amostra | Faixa etária | Prescrições incluídas | Medicamentos prescritos | Prevalência de medicamentos prescritos OL | Prevalência de pacientes em uso OL | Prevalência de medicamentos NL prescritos | Prevalência de pacientes em uso NL |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------------------------------|--------------|-----------------------|-------------------------|---|--|---|------------------------------------|
| Gonçalves & Heineck (2016) | Estudo transversal retrospectivo | 705 | 326 | 0-12 anos | 326 | 731 | 31,7% (232/731) | 71,2% (232/326)* | 0,0% (0/731) | 0,0% (0/326)* |
| Ekins-Daukes et al. (2004) | Observacional retrospectivo | 167.865 | 167.865 | 0-16 anos | SD | 230** | 93,5% (215/230)* | 10,5% (17715/167865) | NSA | NSA |
| Jong et al. (2003) | Caso-controle aninhado a uma coorte | 13.426 | 1802 (447 casos + 1355 controles) | 0-16 anos | SD | SD | SD | 3,8% [†] (515/13426) [‡] | NSA | NSA |
| Autor (Ano) | Desenho do estudo | População | Amostra | Faixa etária | Prescrições incluídas | Medicamentos prescritos | Incidência de medicamentos prescritos OL | Incidência de pacientes em uso OL | Incidência de medicamentos NL prescritos | Incidência de pacientes em uso NL |
| Ellul et al. (2015) | Estudo observacional prospectivo | 954 | 924 | 0-14 anos | 924 | 1507 | 44,5% (671/1507) | 72,6% (671/924)* | 3,3% (50/1507) | 5,4% (50/924)* |
| Ellul & Grech (2014) | Coorte longitudinal prospectivo | 209 | 209 | 0-14 anos | 209 | 209 | 51,7% (108/209) | 51,7% (108/209) | 2,4% (5/209) | 2,4% (5/209) |
| Chalumeau et al. (2000) | Transversal prospectivo | 1093 | 989 | 0-15 anos | 2522 | 2522 | 29,5% (745/2522) | 75,3% (745/989) | 3,9% (99/2522) | 10,0% (99/989) |

NSA: não se aplica; SD: sem descrição.

*Valores calculados conforme resultados descritos nos artigos originais.

** Este resultado refere-se ao número de medicamentos prescritos por princípio ativo e não por quantidade prescrita, o que difere dos demais. Por isso o seu valor é muito inferior ao valor da amostra.

[†] Este resultado corresponde apenas ao uso abaixo da idade mínima licenciada.

[‡] Apesar da amostra ser menor, a prevalência foi calculada com base na população (13426), uma vez que foram obtidas 515 prescrições de *off-label* desta população. Além disso, a amostra (1802) foi assim escolhida para que houvesse uma proporção de 3:1 de controle e casos.

3.1 Resumo Qualitativo

3.1.1 Estudos Incluídos

Os seis estudos selecionados¹⁰⁻¹⁵ foram realizados entre 2000 e 2016. Entre estas publicações, um estudo conceitua o termo *off-label* como “medicamentos prescritos de maneira diferente daquela indicada nas instruções ou compêndios oficiais em relação à dose, indicação, faixa etária, intervalo de dosagem ou forma de administração”¹⁰. Analogamente, dois artigos definem como fora das recomendações da licença do produto^{11,13}. Outros dois estudos estabeleceram como a não conformidade com o *Summary of Product Characteristics* (SmPC)^{12,15}. Apenas um estudo não avaliou o uso *off-label* de maneira global¹⁴. Este estudo avaliou apenas as doses abaixo da idade licenciada.

Em relação aos não licenciados, dois estudos o definiram como produtos que não estão descrito no SmPC, ou preparações extemporâneas ou medicamentos cujas formulações foram modificadas pelo seu cuidador/progenitor^{11,12}. Além desta definição, um artigo os definiram como “medicamentos que não estão registrados na agência de vigilância, ou preparações extemporâneas ou medicamentos que contêm ingredientes químicos não farmacológicos utilizados com propósitos terapêuticos”¹⁰. No mais, dois estudos não avaliaram o uso de medicamentos não licenciados¹³⁻¹⁴, e um estudo não conceitua esses medicamentos¹⁵ (Tabela suplementar 2).

3.1.2 Órgão regulador de referência conceitual

Dentre os seis estudos incluídos¹⁰⁻¹⁵, três estudos utilizaram o SmPC como suporte para a definição dos termos *off-label* e/ou não licenciados¹¹⁻¹³. Um estudo utilizou o *Dictionnaire Vidal*, por vezes, os registros da Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Produtos de Saúde e, de modo comparativo, o SmPC¹⁵. Outro o Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁰ e um deles não registrou o órgão regulador de referência¹⁴.

3.1.3 Desenho do estudo

Todos os seis estudos incluídos nesta revisão foram realizados em diferentes unidades de atenção primária com distintos delineamentos¹⁰⁻¹⁵. Dois destes, foram desenvolvidos em Malta nos períodos de dois¹¹ e três¹² meses, por meio de um banco de dados de registro de prescrição. Ambos eram estudos observacionais prospectivos, porém o segundo era uma coorte¹². Além destes estudos, um estudo “transversal retrospectivo” foi realizado em uma unidade básica de saúde no Brasil durante cinco meses¹⁰ por meio da análise de prescrições e outros dois foram efetuados na Escócia e na Holanda, em 12 meses^{13,14} a partir de banco de dados eletrônico. Sendo o escocês um observacional retrospectivo e o holandês um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte. Por fim, um estudo foi realizado na França, por meio de uma coleta transversal prospectiva de um dia realizada a partir de prescrições obtidas com pediatras¹⁵.

Quanto à faixa etária, foi observada uma grande variação entre os estudos, não permitindo uma boa homogeneidade entre eles. Neste ponto, um estudo analisa a faixa etária entre 0-12 anos¹⁰. Dois relataram identificar e incluir em sua amostra uma faixa etária de 0-14 anos, quando, na verdade buscou a faixa etária 0-18 anos como referência^{11,12}. Outros dois estudos incluíram a faixa etária de 0-16 anos^{13,14}, um deles baseado nas definições de faixa etária pediátrica fornecida pela *Food and Drug Administration (FDA)*¹⁴. E um estudo menciona a faixa etária de 0-15 anos, justificada como a faixa etária pediátrica francesa¹⁵.

3.1.4 Sistema de classificação de medicamentos

Quatro estudos relataram classificar os medicamentos incluídos de acordo com *Anatomical Therapeutic Chemical of the World Health Organization (WHO-ATC)*^{10-12,14}, um sistema de codificação internacional de medicamentos. Dois estudos não utilizaram qualquer sistema de classificação^{13,15}.

3.2 Resumo Quantitativo

Um resumo quantitativo dos estudos pode ser observado na tabela 2 e 3.

Tabela 3. Classificação dos medicamentos prescritos *off-label*.

| Autor (Ano) | Total de <i>off-label</i> prescritos | Via de administração | Sem indicação de idade | Frequência | Duração de tratamento | Formulação | Indicação | Dose <i>off-label</i> | Dose baixa | Dose alta |
|----------------------------|--------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| Gonçalves & Heineck (2016) | 232 | SD | 73 (31,4%) | 68 (29,3%) | SD | SD | SD | 90 (38,8%) | 6 (2,6%) | 84 (36,2%) |
| Ellul et al. (2015) | 671 | SD | 168 (25,0%) | 249 (37,1%) | 19 (2,8%) | SD | 80 (11,9%) | 225 (33,5%) | 141 (21,0%) | 84 (12,5%) |
| Ellul & Grech (2014) | 108 | 0 (0,0%) | 33 (30,5%) | 19 (1,6%) | 0 (0,0%) | SD | 26 (24,1%) | 37 (34,2%) | 19 (17,6%) | 18 (16,6%) |
| Ekins-Daukes et al. (2004) | 17715 | SD | 1735 (9,7%) | SD | SD | 1346 (7,6%) | SD | 14634 (82,6%) | 8516 (48,1%) | 6118 (34,5%) |
| Jong et al. (2003) | 515 | NSA | 515 (100%) | NSA | NSA | NSA | NSA | NSA | NSA | NSA |
| Chalumeau et al. (2000) | 745 | 69 (9,2%) | 643 (86,3%) | SD | SD | SD | 227 (30,4%) | 99 (15,4%) | SD | SD |

NOTA: Alguns dos valores apresentados foram calculados conforme os valores informados nos estudos. Por vezes, alguns estudos afirmam que o uso *off-label* ocorreu por mais de uma razão.

NSA: não se aplica; SD: sem descrição

3.2.1 Incidência de medicamentos off-label

Apenas três estudos foram incluídos nesta avaliação^{11,12,15}, pois a análise foi prospectiva. A incidência de paciente em uso de medicamentos *off-label* pode ser observado na Figura 2. Diferente deste resultado, a incidência de medicamento *off-label* prescritos variou de 29,5% a 51,7% em relação ao número total de medicamentos prescritos.

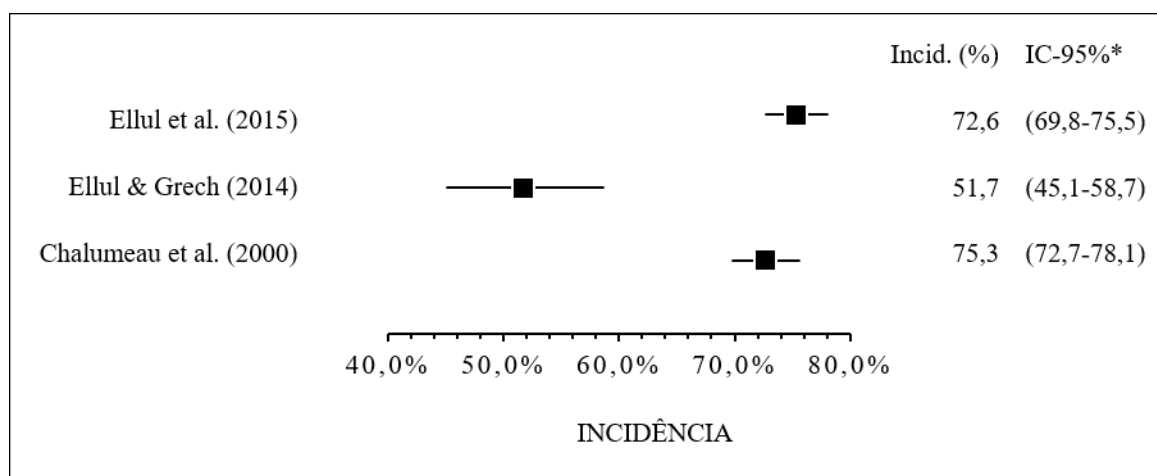


Figura 2. Incidência de paciente em uso de medicamento off-label. IC: intervalo de confiança. *o intervalo de confiança a 95% foi calculado na presente revisão sistemática a partir dos dados apresentados nos estudos.

3.2.2 Prevalência de medicamentos off-label

Apenas três estudos foram incluídos nesta avaliação^{10,13,14}, pois a análise foi retrospectiva. A prevalência de paciente em uso de medicamentos *off-label* pode ser observado na Figura 3. É digno de nota que um estudo¹⁴ não apresenta essa informação, porém nos permite calcular a prevalência de 3,8% de pacientes em uso *off-label* com base na população da amostra.

Diferente deste resultado, a prevalência de medicamento *off-label* prescritos variou de 31,7% a 93,5% em relação ao número total de medicamentos prescritos. A ausência de medidas descritivas sobre o total de medicamentos prescritos no estudo de Jong et al.¹⁴ não permite avaliar a prevalência de medicamentos *off-label* no tocante ao total de medicamentos prescritos.

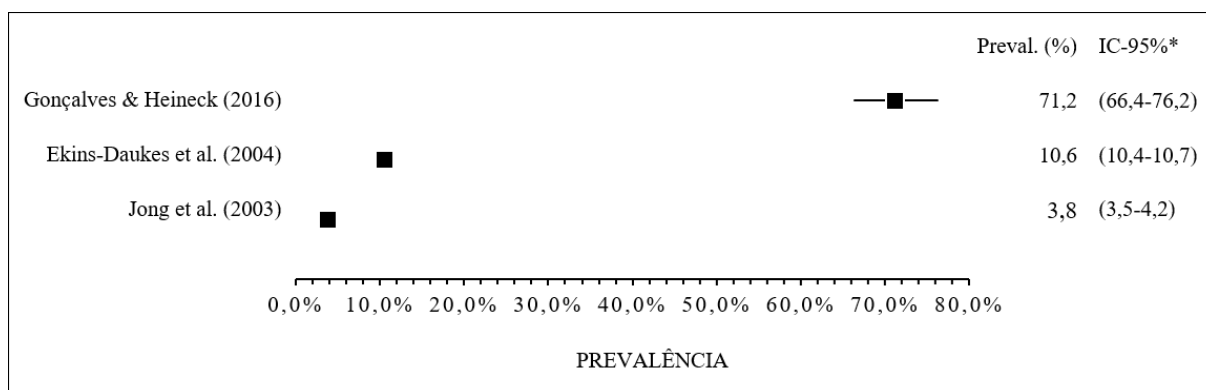


Figura 3. Prevalência de paciente em uso de medicamento off-label. IC: intervalo de confiança. *o intervalo de confiança a 95% foi calculado na presente revisão sistemática a partir dos dados apresentados nos estudos.

3.2.3 Fatores que influenciaram a prescrição off-label

Em seu estudo, Jong et al.¹⁴ observaram que o risco de obter uma prescrição *off-label* abaixo da idade licenciada era 30% maior entre as crianças com seguro de saúde. Bem como, foi observado que o uso mais frequente dos recursos de cuidados de saúde aumentava o risco para 66% em cada consulta adicional [assumindo uma relação linear, independentemente da idade e seguro de saúde; Odds ratio (OR): 1.66; intervalo de confiança (IC) 95%: 1.54-1.79] ou representava um risco duas vezes maior após cada receita adicional (OR: 2.0, IC 95%: 1.81–2.22)].

No que se refere aos fatores que influenciaram a incidência, outro estudo¹¹ indicou uma proporção significativamente maior de prescrição *off-label* relacionado à indicação da idade entre os médicos pediatras (25.7%), quando comparado aos médicos da família (19.6%; $p < 0.001$). Por outro lado, houve uma proporção significativamente maior de prescrição *off-label* relacionada a dose entre médicos de família (33,5%) quando comparado aos médicos pediatras (21.4%; $p < 0.001$).

No mesmo estudo¹¹, os autores puderam observar uma diferença significativa relacionada ao uso *off-label* entre as faixas etárias. Houve uma proporção significativamente maior de prescrições *off-label* relacionadas à idade entre crianças menores de 2 anos (42.9%), e maiores de 12 anos de idade (41.9%) em comparação às crianças com faixa etária entre 2 e 12 anos (9.8%; $p < 0.001$). Contrariamente, crianças com faixa etária de 2 a 12 anos receberam uma proporção significativamente maior de prescrições *off-label* relacionada à dose (35,4%) do que as demais faixas etárias (17.2% e 23.3%; $p < 0.001$) e relacionada à frequência (40.7%) também comparada aos demais (16.4% e 23.3%; $p < 0.001$).

Para Chalumeau et al¹⁵ o uso de medicamentos *off-label* foi mais frequente em neonatos (69.8%) do que em crianças mais velhas [Risco Relativo (RR): 2.43; IC95%: 2.12 a 2.78, $p < 0.001$]. O que reflete um risco duas vezes maior deste tipo de prescrição nesta população. Em seu estudo os principais motivos da prescrição *off-label* foram: idade (65%), indicação (23%), regime de dosagem (10%) ou via de administração (7%).

Já Ellul & Grech¹² descreveram que os principais motivos da prescrição *off-label* ocorreu devido à dosagem (17.7%), seguida pela idade (15.8%), indicação (12.4%) e frequência de administração (9.1%). Neste estudo, não foi observado nenhum resultado estatisticamente significativo que apontasse um fator que pudesse influenciar este tipo de prescrição.

Analogamente, Gonçalves & Heineck¹⁰ observaram as seguintes frequências de prescrições *off-label*: dose fora do rótulo, 38.8%; idade, 31.5%; e frequência de administração, 29.3%. Em relação à dose fora do rótulo, a sobredosagem foi mais prevalente do que a subdosagem: 93.3% versus 6.7% das prescrições, respectivamente.

Semelhante ao que foi identificado acima Ekins-Daukes et al.¹³ observaram, de maneira geral, que os principais motivos da prescrição *off-label* foram, por ordem de prioridade: a dose fora do rótulo, principalmente a dose baixa; a idade; e a formulação, todas variando a frequência conforme a faixa etária.

3.2.4 Incidência de medicamentos não licenciados

Entre os estudos prospectivos^{11,12,15} houve uma pequena variação nos valores de incidência entre 2.4% e 3.9%, relativo ao número total de prescrições, ou entre 2.4% e 10.0%, relativo ao tamanho da amostra (tabela 2).

3.2.5 Prevalência de medicamentos não licenciados

Apenas uma publicação¹⁰ retrospectiva relatou a prevalência de prescrição de medicamentos não licenciados para crianças. Nesta publicação não foi identificado nenhuma prescrição de medicamentos não licenciados.

3.2.6 Fatores que influenciaram a prescrição de medicamentos não licenciados para criança

Sobre o tema, apenas Ellul et al.¹¹ abordou prováveis fatores voltados a prescrição de medicamentos não licenciados para crianças. Em seu estudo Ellul et al.¹¹ relataram que os pediatras também foram os profissionais médico que mais prescreveram medicamentos não licenciados quando comparado aos médicos de família (11.6% vs 3.6%; $p < 0.001$). Assim como, descreveram que as crianças menores de dois anos, em comparação com as outras duas categorias de idade (2-12 anos e maiores que 12 anos), receberam uma maior proporção de medicamentos não licenciados (14.3% vs 2.3%, 3.1%; $p < 0.001$).

4 DISCUSSÃO

No nosso melhor conhecimento, a presente revisão sistemática apresenta-se como sendo a primeira revisão sistemática voltada à prescrição e uso de medicamento *off-label* e/ou não-licenciados na atenção primária.

Neste aspecto, é perceptível a importância do presente estudo, uma vez que a prescrição de medicamentos *off-label* e/ou não-licenciados se faz recorrente nos variados níveis de atenção à saúde, e aqui destacamos a atenção primária, pouco debatida na literatura. Sendo assim, evidenciamos um alto grau de prescrições e uso de medicamentos *off-label* e/ou não-licenciados na atenção primária, que se equipara a atenção terciária, já debatida por Magalhães e colaboradores².

Baseado no local de estudo, é notória a preocupação da comunidade europeia a cerca deste tema, em destaque o Malta. Apesar de poucas publicações sobre a temática em unidades primárias, nenhum outro estudo, exceto o brasileiro, foi realizado em outras regiões do mundo.

Em parte, alguns destes estudos podem ter sido desenvolvidos em resposta à Regulamento nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006¹⁶, que estabeleceu as normas sobre o desenvolvimento de medicamentos para uso humano, a fim de atender às necessidades terapêuticas da população pediátrica sem submeter as crianças a ensaios clínicos desnecessários. O que por si só, já corrobora esta preocupação.

Quanto às definições de *off-label* e não-licenciados, foi notado entre os autores uma sutil variação nas definições. De modo geral, o uso *off-label* foi definido como o uso “fora das recomendações da licença do produto”^{10-13,15}, que a depender do local de estudo a licença poderia ser verificada no SmPC ou no Bulário da ANVISA. Ao passo que os medicamento não licenciado foram definidos, de maneira geral, como produtos não registrados na agência de vigilância do país.

Apesar destes achados, a faixa etária de avaliação, inclusão ou não de medicamentos específicos, tal como vacina, e a existência de órgãos reguladores diferentes, com critérios específicos de avaliação, tornaram os resultados distintos, inviabilizando uma possível meta-análise. Deste modo, entre os estudos científicos, parece haver uma necessidade de criação de um conceito comum tal como sugerido por Neubert e colaboradores⁹. Entretanto, de modo a

homogeneizar os estudos, a viabilidade de um conceito universal parece estar condicionada a um órgão regulador e faixa-etária pediátrica pré-estabelecida a nível mundial¹⁷.

Outra questão a ser discutida no presente trabalho é o número total de medicamentos prescritos. Foi observado que em alguns casos^{10,11}, este número excede o número de prescrições. Em contrapartida, um dos estudos incluídos¹³ informou que o número de medicamentos prescritos foi bem menor que a população, por conseguinte, suspeitamos que os autores abordaram o total de princípios ativos ao invés da quantidade utilizada de medicamentos como os estudos citados acima^{10,11}. Por fim, outros estudos apresentaram para cada prescrição um único medicamento prescrito^{12,15}. Sendo assim, com o intuito de recriarmos um painel de estudos semelhantes, que possam ser replicados e metanalisados, sugerimos uma padronização comum também neste ponto, ou uma abordagem mais clara sobre o tema.

Referente ao período de estudo, houve uma diferença que variou de 1 dia a 12 meses¹⁰⁻¹⁵. A viabilidade dos estudos esteve atrelada à banco de dados eletrônicos com registro das prescrições. Apenas o estudo brasileiro, parece ter avaliado um banco de dados físico. O que retoma, particularmente, a notória preocupação da comunidade europeia por estudos que envolvam a segurança na prescrição de medicamentos ou o registro destas informações para posterior avaliação.

Apesar dessa variação no período de estudo, aparentemente não houve qualquer padrão, observado nesta revisão sistemática relacionado ao período de estudo, que pudesse ter interferido na incidência ou prevalência da prescrição ou uso de medicamentos *off-label* e/ou não-licenciados. Uma vez que, a incidência se manteve elevada (75.3%, 72.6%, 51.7%) até mesmo nos estudos com períodos mais curtos. Entretanto, entre os estudos europeus¹¹⁻¹⁵ pode-se observar que quanto menor a faixa etária da população, maiores os índices de prescrição ou uso de medicamentos *off-label* e/ou não-licenciados.

Embora o estudo brasileiro¹⁰ tenha a menor faixa-etária, a incidência não foi a maior, porém destacou-se entre elas, corroborando com o comentário acima. Além disso, segundo Magalhães e colaboradores faixas etárias menores, tais como recém-nascidos, possuem os maiores índices de prescrição e uso destes medicamentos nestas condições em ambiente hospitalar².

Ainda sobre esta questão, os próprios autores dos estudos incluídos na presente revisão^{10,11,13-15} afirmam que com a diminuição da idade, mais precisamente menores de 2 anos, há um aumento considerável no uso de medicamentos *off-label*. Uma das justificativas citadas por Ellul e colaboradores¹¹ foi a de que durante esse período as crianças frequentavam mais as consultas médicas. Sobre este fato, Paula e colaboradores¹⁸ mencionam que as prescrições são realizadas por tentativa e erro, pois durante essa faixa etária há uma escassez de opções terapêuticas e menos estudos voltados a estes pacientes. Diferente dos demais, Ellul e Grech¹², apesar de notarem a mesma relação entre redução da idade e uso *off-label*, observaram que a proporção de prescrição *off-label* relacionada à dosagem e frequência aumentaram com o aumento da idade.

Sobre a classificação de medicamentos *off-label*, as principais razões para a sua prescrição foram: falta de indicação de idade; dose; frequência; indicação e via de administração. Dentre estas, foi observado que as modificações de dose, seja alta ou baixa, e prescrição de medicamento sem indicação de idade são mais recorrentes tal como observado em outros estudos^{17,19}.

Quanto à dose, dois pesquisadores distintos^{17,19} afirmam que geralmente ocorrerem devido ao ajuste da dose ao tamanho do paciente realizada pelos prescritores, o que entorna em uma prescrição fora das recomendações da licença do produto. Já no quesito indicação de idade, Paula e colaboradores¹⁸ relataram que possivelmente esse fato vem ocorrendo pelo desinteresse das indústrias farmacêuticas.

Sobre o uso de medicamentos não licenciados, foi observado no presente estudo que o uso de medicamentos *off-label* é muito mais frequente do que o uso de medicamentos não licenciados, semelhante a revisão realizada por Ferreira e colaboradores²⁰. Entretanto, a porcentagem de crianças que receberam pelo menos um medicamento não licenciado não superou os 10%, sendo bastante inferior ao que foi observado em estudos realizados em ambiente hospitalar^{2,20}, que foi de no mínimo de 42%. Nesta perspectiva, o número de medicamentos prescritos em unidades de saúde primária é geralmente menor do que em unidades de saúde terciária, onde há mais polifarmácia²¹.

No mais, o uso de medicamentos *off-label* e/ou não licenciado é uma atividade indispensável na prática pediátrica atual^{22,23}. Não prescrever esses medicamentos em algumas situações revela descuido na prática, em virtude de ser a decisão clínica mais viável levando em consideração o fator risco/benefício e a falta de alternativas adequadas^{24,25}.

O nível de conhecimento dos profissionais de saúde sobre a prescrição *off-label* em crianças, em especial os médicos e farmacêuticos, é notório^{22,26}. Todavia, Mukattash e colaboradores²² notaram que a maioria dos médicos declararam obter conhecimento no decorrer de experiências pessoais e não durante a qualificação profissional.

O fracasso dos prescritores em seguir as recomendações detalhadas na literatura do produto e a falta de medicamentos pediátricos adequadamente licenciados são os principais motivos que favorecem a prescrição *off-label* e não licenciada¹¹. Todavia, esse fracasso não expressa que a informação sobre a eficácia e a segurança desses medicamentos não estejam disponíveis. Sobre este ponto, alguns autores^{3,6,7,9,27} relatam que a ocorrência de reações adversas a medicamentos na população pediátrica está associada a prescrições *off-label* e/ou não licenciadas ou que o uso desses medicamentos aumentam o risco de desenvolver reações adversas a medicamentos.

4.1 Limitações

Os resultados deste estudo devem ser compreendidos considerando suas limitações. Esta revisão sistemática incluiu apenas estudos referentes à prescrição e o uso de medicamentos *off-label* e/ou não licenciados em crianças, com faixa etária até 18 anos, na atenção primária. Por motivos convincentes referentes à viabilidade da revisão, não consideramos evidências oriundas da literatura cinzenta, ou seja, estudos que não são publicados, têm distribuição limitada e/ou não estão incluídos nos sistemas de recuperação bibliográfica. Essa omissão pode ter influenciado as estimativas de incidência e prevalência, mas não a relevância dos achados e as implicações para a prática. Não foi possível realizar a avaliação da qualidade dos estudos incluídos e; portanto, pode haver vieses de seleção do estudo. Assim como, não foi possível a realização de metanálise, devido a grande heterogeneidade entre os estudos incluídos.

5 CONCLUSÃO

É perceptível, diante da análise das publicações, a prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados na população pediátrica em vários países e este problema não está presente apenas em hospitais, mas também na comunidade. Apesar do interesse da sociedade de querer proteger a população pediátrica de estudos clínicos, uma grande quantidade de crianças é exposta a esses medicamentos com escassez de informações sobre doses seguras, idade adequada e ausência de formulações pediátricas sendo desprovidos de eficácia e segurança. Em vista disso, seria necessário melhorar as informações desses medicamentos pelos órgãos reguladores e pelas indústrias farmacêuticas para o uso racional pediátrico. Além de aumentar o interesse e a preparação sobre a prática clínica entre os pediatras em vista da prescrição generalizada dos medicamentos *off-label* e não licenciados e os fatores de risco envolvidos. Nesse contexto, compreende que muitas vezes o uso de medicamentos *off-label* é necessário, mas precisa-se conhecer os fatores de risco envolvidos. Sendo assim, é fundamental que haja

uma regulamentação desses medicamentos para conferir a população pediátrica segurança e eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins L V, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006;185(10):544-548. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115966>.
2. Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(1):1-13. doi:10.1007/s00228-014-1768-9.
3. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(5):703-718. doi:10.1517/14740338.5.5.703.
4. World Health Organization. *WHO Best-Practice Statement on the off-Label Use of Bedaquiline and Delamanid for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis.* Geneva: World Health Organization; 2017.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>.
5. American Academy of Pediatrics. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics.* 2014;133(3):563-567. doi:10.1542/peds.2013-4060.
6. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):545-553. doi:10.1111/bcp.12222.
7. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med.* 2013;11(1):238. doi:10.1186/1741-7015-11-238.
8. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(6):665-670.

- doi:10.1046/j.1365-2125.2002.t01-3-01689.x.
9. Neubert A, Dormann H, Weiss J, et al. The Impact of Unlicensed and Off-Label Drug Use on Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. *Drug Saf.* 2004;27(13):1059-1067. doi:10.2165/00002018-200427130-00006.
 10. Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil TT - Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(1):11-17.
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822016000100011.
 11. Ellul IC, Grech V, Attard-Montalto S. Paediatric off-label and unlicensed prescribing in primary care in Malta: Prospective observational drug utilisation study. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27(3):123-134. doi:10.3233/JRS-150654.
 12. Ellul IC, Grech V. Off-label and unlicensed paediatric prescribing in a community setting: a prospective longitudinal cohort study in Malta. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34(1):12-18. doi:10.1179/204690513X13656734979929.
 13. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(5):349-353. doi:10.1007/s00228-004-0752-1.
 14. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(10):701-705. doi:10.1007/s00228-002-0554-2.
 15. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000;83(6):502-505.
 16. Official Journal of the European Union. *Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on Medicinal Products*

- for Paediatric Use and Amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*. Brussels; 2006.
17. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552-558. doi:10.1007/s00431-005-1698-8.
 18. Paula CS, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. *Rev Ciências Farm Básica e Apl*. 2011;32(2):217-223.
 19. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277-287.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650250>.
 20. Ferreira L de A, Ibiapina C da C, Machado MGP, Fagundes EDT. [High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit]. *Rev Assoc Med Bras*. 58(1):82-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22392321>.
 21. Feudtner C. Prevalence of Polypharmacy Exposure Among Hospitalized Children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):9.
doi:10.1001/archpediatrics.2011.161.
 22. Mukattash T, Hawwa AF, Trew K, McElnay JC. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(5):449-461. doi:10.1007/s00228-010-0978-z.
 23. Kimland E, Odland V. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(5):796-801. doi:10.1038/clpt.2012.26.
 24. Marchetti F, Bua J, Ventura A, et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(1):81-85. doi:10.1007/s00228-006-0223-y.
 25. Bavdekar SB, Gogtay NJ. Unlicensed and off-label drug use in children. *J Postgrad*

- Med.* 51(4):249-252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388164>.
26. Balan S, Hassali MA, Mak VSL. Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(6):1269-1280. doi:10.1111/bcp.12750.
27. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27(1):45-53. doi:10.3233/JRS-150642.

APÊNDICE: MATERIAIS SUPLEMENTARES

Tabela suplementar 1. Estratégia de Busca

PubMed/MEDLINE: 1950 até 28 de fevereiro de 2017.

("Primary Health Care" OR "Primary Care" OR "Care, Primary Health" OR "Health Care, Primary" OR "Primary Care" OR "Care, Primary" OR "Primary Healthcare" OR "Healthcare, Primary") AND ("Off-Label Use" OR "Off Label Use" OR "Off-Label Uses" OR "Use, Off-Label" OR "Uses, Off-Label" OR "Off-Label Prescribing" OR "Off Label Prescribing" OR "Off-Label Prescribings" OR "Prescribing, Off-Label" OR "Prescribings, Off-Label" OR "Unlabeled Indication" OR "Indication, Unlabeled" OR "Indications, Unlabeled" OR "Unlabeled Indications" OR "Drug Approval" OR "Drug Labeling" OR "Drug Utilization" OR "Unlicensed drugs" OR "unlicensed medicines") AND ("Child" OR "Children" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Infant, Newborn")

Scopus: 1996 até 28 de fevereiro de 2017

("Primary Health Care" OR "Atención Primaria de Salud" OR "Atenção Primária à Saúde" OR "Primary Care" OR "Care, Primary Health" OR "Health Care, Primary" OR "Primary Care" OR "Care, Primary" OR "Primary Healthcare" OR "Healthcare, Primary" OR "Atención Básica" OR "Atención Primaria" OR "Atenção Primária de Saúde" OR "Atenção Básica" OR "Atenção Básica à Saúde" OR "Atenção Básica de Saúde" OR "Atenção Primária" OR "Atendimento Básico" OR "Atendimento Primário" OR "Cuidados de Saúde Primários" OR "Cuidados Primários" OR "Cuidados Primários à Saúde" OR "Cuidados Primários de Saúde") AND ("Off-Label Use" OR "Off Label Use" OR "Off-Label Uses" OR "Use, Off-Label" OR "Uses, Off-Label" OR "Off-Label Prescribing" OR "Off Label Prescribing" OR "Off-Label Prescribings" OR "Prescribing, Off-Label" OR "Prescribings, Off-Label" OR "Unlabeled Indication" OR "Indication, Unlabeled" OR "Indications, Unlabeled" OR "Unlabeled Indications" OR "Drug Approval" OR "Drug Labeling" OR "Drug Utilization" OR "Unlicensed drugs" OR "unlicensed medicines" OR "Uso Fuera de lo Indicado" OR "Uso Fuera de lo Indicado en la Etiqueta" OR "Uso de los Medicamentos para Indicaciones no Aprobadas" OR "Uso Off-Label" OR "Prescrição Fora da Bula" OR "Uso Fora da Bula" OR "Uso não Previsto em Bula" OR "Uso de Medicamentos em Situações Divergentes da Bula" OR "Uso de Medicamentos para Indicações não Aprovadas" OR "Medicamentos não licenciados") AND ("Child" OR "Children" OR "Niño" OR "Criança" OR "Niños" OR "Crianças" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Infant, Newborn" OR "Preescolar" OR "Pré-Escolar" OR "Infante" OR "Infantes" OR "Preescolares" OR "Niño Preescolar" OR "Niños Preescolares" OR "Pré-Escolares" OR "Criança Pré-Escolar" OR "Crianças Pré-Escolares" OR "Lactante" OR "Lactantes" OR "Recién Nacido" OR "Recém-Nascido" OR "Neonate" OR "Niño Recién Nacido" OR "Niños Recién Nacidos" OR "Lactante Recién Nacido" OR "Lactantes Recién Nacidos" OR "Neonato" OR "Neonatos" OR "Criança Recém-Nascida" OR "Crianças Recém Nascidas" OR "Lactente Recém-Nascido" OR "Lactentes Recém-Nascidos" OR "Neonato" OR "Neonatos")

LILACS: 1982 até 28 de fevereiro de 2017

(tw:("Primary Health Care" OR "Atención Primaria de Salud" OR "Atenção Primária à Saúde" OR "Primary Care" OR "Care, Primary Health" OR "Health Care, Primary" OR "Primary Care" OR "Care, Primary" OR "Primary Healthcare" OR "Healthcare, Primary" OR "Atención Básica" OR "Atención Primaria" OR "Atenção Primária de Saúde" OR "Atenção Básica" OR "Atenção Básica à Saúde" OR "Atenção Básica de Saúde" OR "Atenção Primária" OR "Atendimento Básico" OR "Atendimento Primário" OR "Cuidados de Saúde Primários"

OR "Cuidados Primários" OR "Cuidados Primários à Saúde" OR "Cuidados Primários de Saúde")) AND (tw:(("Off-Label Use" OR "Off Label Use" OR "Off-Label Uses" OR "Use, Off-Label" OR "Uses, Off-Label" OR "Off-Label Prescribing" OR "Off Label Prescribing" OR "Off-Label Prescribings" OR "Prescribing, Off-Label" OR "Prescribings, Off-Label" OR "Unlabeled Indication" OR "Indication, Unlabeled" OR "Indications, Unlabeled" OR "Unlabeled Indications" OR "Drug Approval" OR "Drug Labeling" OR "Drug Utilization" OR "Unlicensed drugs" OR "unlicensed medicines" OR "Uso Fuera de lo Indicado" OR "Uso Fuera de lo Indicado en la Etiqueta" OR "Uso de los Medicamentos para Indicaciones no Aprobadas" OR "Uso Off-Label" OR "Prescrição Fora da Bula" OR "Uso Fora da Bula" OR "Uso não Previsto em Bula" OR "Uso de Medicamentos em Situações Divergentes da Bula" OR "Uso de Medicamentos para Indicações não Aprovadas" OR "Medicamentos não licenciados")) AND (tw:(("Child" OR "Children" OR "Niño" OR "Criança" OR "Niños" OR "Crianças" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Infant, Newborn" OR "Preescolar" OR "Pré-Escolar" OR "Infante" OR "Infantes" OR "Preescolares" OR "Niño Preescolar" OR "Niños Preescolares" OR "Pré-Escolares" OR "Criança Pré-Escolar" OR "Crianças Pré-Escolares" OR "Lactante" OR "Lactantes" OR "Recién Nacido" OR "Recém-Nascido" OR "Neonate" OR "Niño Recién Nacido" OR "Niños Recién Nacidos" OR "Lactante Recién Nacido" OR "Lactantes Recién Nacidos" OR "Neonato" OR "Neonatos" OR "Criança Recém-Nascida" OR "Crianças Recém Nascidas" OR "Lactente Recém-Nascido" OR "Lactentes Recém-Nascidos" OR "Neonato" OR "Neonatos"))))

Tabela suplementar 1. Características dos estudos.

| Título | Autor | Jornal | Ano | País | Desenho do estudo | Período do estudo | Definição <i>off-label</i> | Definição de não licenciados | Documento de referência |
|---|---------------------|--|------------|-------------|----------------------------------|--------------------------|---|--|--------------------------------|
| Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. | Gonçalves & Heineck | Revista Paulista Pediatria | 2016 | Brasil | Estudo transversal retrospectivo | 5 meses | Medicamentos prescritos de maneira diferente daquela indicada nas instruções ou compêndios oficiais em relação à dose, indicação, faixa etária, intervalo de dosagem ou forma de administração. | Medicamentos que não estão registrados na agência de vigilância, ou são preparações extemporâneas, ou drogas que contêm ingredientes químicos não farmacológicos utilizados com propósitos terapêuticos. | Bulário da ANVISA |
| Paediatric off-label and unlicensed prescribing in primary care in Malta: Prospective observational drug utilisation study. | Ellul et al. | International Journal of Risk & Safety in Medicine | 2015 | Malta | Estudo observacional prospectivo | 2 meses | Medicamento em que qualquer um dos dados coletados estivesse fora dos termos da licença do produto. Uma variação de 20% para as dosagens líquidas foi considerada aceitável. A idade máxima foi fixada em 18 anos | Medicamento que não fosse prescrito de acordo com o seu SmPC. Estes incluíram medicamentos licenciados em outros países, mas que não possuíam uma autorização de comercialização em Malta, bem como preparações extemporâneas e medicamentos cujas formulações foram modificadas pelo cuidador/progenitor. | SmPC |

Tabela suplementar 1. Continuação

| Título | Autor | Jornal | Ano | País | Desenho do estudo | Período do estudo | Definição <i>off-label</i> | Definição de não licenciados | Documento de referência |
|---|---------------------|--|------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------|---|--|--------------------------------|
| Off-label and unlicensed paediatric prescribing in a community setting: a prospective longitudinal cohort study in Malta. | Ellul & Grech | Paediatrics And International Child Health | 2014 | Malta | Coorte longitudinal prospectivo | 3 meses | Medicamento em que qualquer um dos dados coletados não estivesse conforme o SmPC. Os medicamentos para os quais não estava disponível informação sobre uso pediátrico ou para os quais os estudos de segurança e eficácia não foram realizados em crianças também foram considerados como <i>off-label</i> . Como também, se o uso em crianças não foi mencionado ou contra-indicado. A idade máxima foi fixada em 18 anos. | Medicamento que não fosse prescrito de acordo com o seu SmPC. Incluindo instâncias em que o prescritor instruiu o farmacêutico da comunidade ou o pai/auxiliar para modificar as preparações licenciadas quando isso não estava detalhado no SmPC. | SmPC |
| Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. | Ekins-Daukes et al. | European Journal of Clinical Pharmacology | 2004 | Escócia | Observacional retrospectivo | 12 meses | Fora das recomendações da licença do produto. | NSA | SmPC |
| Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age | Jong et al. | European Journal of Clinical Pharmacology | 2003 | Holanda | Caso-controle aninhado a uma coorte | 12 meses | Nenhuma descrição observada. Foram observados apenas os medicamentos prescritos abaixo da idade mínima licenciada. | Nenhuma descrição observada. | - |

Tabela suplementar 1. Continuação

| Título | Autor | Jornal | Ano | País | Desenho do estudo | Período do estudo | Definição <i>off-label</i> | Definição de não licenciados | Documento de referência |
|--|------------------|----------------------------------|------------|-------------|--------------------------|--------------------------|---|---|---|
| Off-label and unlicensed drug use among French office based paediatricians | Chalumeau et al. | Archives of Disease in Childhood | 2000 | França | Transversal prospectivo | 1 dia | Medicamento que não foi utilizado de acordo com os termos do resumo das características do produto. Foi rejeitado o status do rótulo por idade a todas as drogas para as quais nenhum regime de dose específico para pacientes pediátricos foi mencionado ou para os quais isenções de idade específicas estavam presentes. Nós toleramos uma diferença de até 20% na dosagem entre a folha de dados e a receita do médico, ao determinar o status de fora da etiqueta para a dose. | Foram excluídas do estudo as prescrições que não exigiam uma licença (por exemplo, alimentos funcionais, cosméticos, dispositivos e reagentes) e as gotas nasais de cloreto de sódio, porque são medicamentos sem receita médica. | <i>Dictionnaire Vidal</i> e, por vezes, a Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Produtos de Saúde. Além de uma comparação com o SmPC. |

NSA: não se aplica; SmPC: Summary of Product Characteristics

